ITEM 261 : NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE

SYNDROME GLOMERULAIRE

- **Protéinurie** :
  - **Dépistage sur bandelette**, confirmé par dosage (référence sur urines de 24 h, mais de moins en moins utilisé puisque équivalent à un ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon).
  - **Glomérulaire** : à taux élevé, composée principalement d'albumine.
  - Avec ou sans **syndrome néphrotique** : protéinurie ≥ 3 g/24 h (≥ 3 g/g) + albuminémie < 30 g/L.
- **Hématurie** :
  - **Microscopique** (hématies > 10/mm^3 ou 10^4/mL) ± hématies déformées ou cylindres hématiques.
  - **Macroscopique** : totale, indolore, sans caillots.
- **HTA.**
- **Œdèmes.**
- **Insuffisance rénale** : aiguë, rapidement progressive ou chronique.

Syndrome	Signes	Orientation
Hématurie macroscopique récidivante	Hématurie macroscopique récidivante ± Hématurie microscopique entre les épisodes ± Protéinurie ± HTA	- **Néphropathie à IgA primitive** = **maladie de Berger** - **Syndrome d'Alport** (surdité)
Glomérulo-néphrite chronique	Protéinurie ± Hématurie ± HTA ± Insuffisance rénale	→ **Toute glomérulopathie chronique**
Syndrome néphrotique	Protéinurie ≥ 3 g/24 h Albuminémie < 30 g/L Œdèmes diffus, anasarque ± **Impur** : HTA, hématurie, insuffisance rénale ± thromboses	- Idiopathique : **LGM, HSF** - **Glomérulonéphrite extramembraneuse** - **Glomérulonéphrite lupique** - **Amylose** - **Néphropathie diabétique** - **Glomérulonéphrite membrano-proliférative**
Syndrome néphritique aigu	Tableau brutal en quelques jours Œdèmes, anasarque, HTA Hématurie macroscopique, protéinurie IRA modérée, oligurie **Diminution du complément ++**	- **Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse** (> 12 jours après infection) → **Incidence en diminution**
Glomérulonéphrite rapidement progressive	Insuffisance rénale rapidement progressive (quelques jours/semaines), s'aggravant Protéinurie, hématurie Signes extra-rénaux, vascularite	- **Vascularite à ANCA : GPA, PAM** - **Maladie de Goodpasture** - Toute autre **glomérulonéphrite proliférative extracapillaire**

SIGNES EXTRA-RENAUX

Infection bactérienne	- Aiguë : **angine, infection cutanée, endocardite, arthrite**	- **Glomérulonéphrite post-infectieuse** - **Néphropathie à IgA primitive**
	- Chronique : **endocardite, ostéomyélite, tuberculose, lèpre**	- **Glomérulonéphrite infectieuse** avec prolifération endo ± extracapillaire - **Amylose AA**
Infection virale	- **VIH** - **Hépatite B** - **Hépatite C**	- **HIVAN** (néphropathie associée au HIV) - **Glomérulonéphrite extramembraneuse** - **Cryoglobulinémie, GEM**
Métabolique	- **Diabète**	- **Néphropathie diabétique**
Vascularite	- Signes cliniques : AEG, myalgie, arthralgie, purpura vasculaire, livedo, hémorragie alvéolaire (dyspnée, hémoptysie), hémorragie digestive, épistaxis, rhinite croûteuse, sinusite, signes neurologiques, uvéite, épisclérite… - Biologie : ANCA, Ac anti-MBG	- **Polyangéite microscopique** - **Granulomatose avec micro-polyangéite** - **Maladie de Goodpasture** - **Purpura rhumatoïde** - **Vascularite infectieuse** avec glomérulonéphrite infectieuse
Auto-immune	- **Lupus**	- **Glomérulonéphrite lupique** (classe I à V)
Maladie inflammatoire chronique	- **PR, spondylarthropathie** - **Maladie périodique**…	- **Amylose AA** - **Néphropathie à IgA**
Gammapathie monoclonale	- **Myélome** - **MGUS**	- **Amylose AL** - Autre **maladie à dépôts d'Ig** (Randall)
Maladie génétique	- Antécédents familiaux, surdité, lenticône	- **Syndrome d'Alport**

BILAN ORIENTE

- **Ac anti-nucléaires, Ac anti-ADN natifs** : lupus.
- **Complément sérique** (CH50, fraction C3, C4) : GN post-infectieuse, lupus, cryoglobulinémie.
- **Ac anticytoplasme des PNN** (ANCA) : vascularite.
- **Ac anti-membrane basale glomérulaire** (MBG) : Goodpasture.
- **Cryoglobulinémie, sérologie hépatite C** : cryoglobuline.
- **EPS, immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires, chaînes légères sérique** : amylose AL ou autres maladies à dépôts d'Ig (Randall).

	- Sérologies virales : VIH, VHC, VHB. **- Ac anti-PLA2R** : glomérulonéphrite extramembraneuse primitive.		
PONCTION-BIOPSIE RENALE	*Indication*	**Tout syndrome de néphropathie glomérulaire, sauf** : - Syndrome néphrotique pur chez l'enfant de 1 à 10 ans. - Diabétique avec rétinopathie diabétique au FO, sans hématurie. - Amylose documentée sur biopsie autre (BGSA…) - Glomérulopathie héréditaire familiale déjà documentée.	
	Objectif	- Intérêt **diagnostique** : le type histologique oriente l'enquête étiologique. - Intérêt **thérapeutique** : orientation du traitement selon l'étiologie. - Intérêt **pronostique** : permet d'évaluer l'importance de la fibrose, sévérité des lésions vasculaires.	
	Modalité	= Biopsie percutanée du pôle inférieur du rein, généralement du rein gauche. - En **hospitalisation**, sous contrôle **échographique**, sous AL, suivi d'un **repos strict au lit** pendant 12 h. - 2 prélèvements pour étude en microscopie optique (fixé) et immunofluorescence (congelé, non fixé). ± 1 prélèvement pour **microscopie électronique** si suspicion de syndrome d'Alport ou de maladie de dépôts d'Ig.	
	Complications	Aiguë	**- Hématome périrénal** : fréquent, douleur lombaire. **- Hématome intra-rénal** (1 à 10 %) : hématurie ++, caillots, colique néphrétique, RAU. **- Hématome rétropéritonéal** (0,5 à 1 %) : syndrome hémorragique, choc hémorragique ++. - Le plus souvent bénins, mais parfois embolisation ou **néphrectomie** de sauvetage.
		Chronique	- **Fistule artérioveineuse** (0,1 à 0,5 %) : souffle, HTA, risque de rupture.
	CI	- Contre-indication temporaire : **HTA mal contrôlée, pyélonéphrite aiguë.** **- Rein unique** (sauf transplanté). - **Anomalie anatomique** : kystes multiples, rein en fer à cheval, suspicion de PAN (anévrismes), rein tumoral… **- Troubles de coagulation** : TP/TCA indispensable → PBR par **voie transjugulaire** si non corrigeable. - **Antiagrégants plaquettaires** : arrêt 5 jours avant pour l'aspirine ou 10 jours avant pour le clopidogrel.	
	Histologie normale	**- Cellules épithéliales** : • **Pariétales** : tapissent la capsule de Bowman. • **Viscérales** = podocytes : au contact avec le versant externe de la MBG par l'intermédiaire d'extensions cellulaires = pédicelles. **- Cellules endothéliales** : fenestrées, constituent la paroi du capillaire glomérulaire, reposant sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire. **- Cellules mésangiales** = dans le mésangium (tissu de soutien), synthèse des protéines de la matrice extracellulaire, activité de contraction modulant la surface de filtration glomérulaire. → **Barrière de filtration** : cellules endothéliales + MBG + podocytes et pédicelles.	
	Étude	**- Microscopie optique** : coloration PAS, trichrome et argentique. **- Immunofluorescence** : Ac anti-IgG, IgA, IgM, C3, C1q, chaînes légères d'Ig et fibrine. **- Microscopie électronique** : étude de la structure de la MBG, des podocytes et des dépôts.	
	Lésions glomérulaires élémentaires	- **Topographie** : . Segmentaire (une partie du glomérule) ou globale (tout le glomérule). . Focale (quelques glomérules) ou diffuse (tous les glomérules).	
		Prolifération cellulaire	**- Mésangiale** = cellules mésangiales : nombreuses pathologies, peu sévère si isolé. **- Endocapillaire** = cellules endothéliales et infiltration par des polynucléaires et des monocytes : atteinte inflammatoire aiguë, insuffisance rénale modérée. **- Extracapillaire** = cellules épithéliales pariétales : insuffisance rénale aiguë, (glomérulonéphrite rapidement progressive : à croissants).
		Sclérose	= **Fibrose** : accumulation cicatricielle d'un matériel collagénique remplaçant le glomérule détruit : . En totalité : glomérule scléreux « en pain à cacheter ». . En partie : sclérose segmentaire.
		Dépôts immuns	= IgG, IgM, IgA, complément : **- Mésangiaux.** **- Endo-membraneux** = sous-endothéliaux = versant interne de la MBG. **- Intra-membraneux** = dans la membrane basale glomérulaire. **- Extramembraneux** = podocytes = versant externe de la MBG.
		Dépôts non immuns	**- Dépôts hyalins** : hyalinose segmentaire et focale. **- Dépôts amyloïdes** : amylose AL (chaînes d'Ig) ou AA (SAA). **- Protéines et matrices extracellulaires glycosylées** : diabète.

		Histologie	Prolifération	Dépôts
	Résultat	***Lésions glomérulaires minimes (LGM)***	***Aucune lésion visible en microscopie optique*** *Rétraction des pieds des podocytes en microscopie électronique Lésions glomérulaires minimes dans 5 % des cas : prolifération mésangiale*	
		Hyalinose segmentaire et focale (HSF)	*ø*	***Dépôts hyalins segmentaires*** *Dépôts d'IgM*
		Glomérulonéphrite extramembraneuse	*ø*	***Dépôts d'IgG et C3 extramembraneux*** *(sur le versant externe de la MBG)*
		Amylose	*ø*	***Dépôts amyloïdes :*** *- SAA dans l'amylose AA* *- Monotypiques de chaînes d'Ig si AL*
		Néphropathie diabétique	*ø*	*Accumulation de matrice extracellulaire glycosylée*
		Néphropathie à IgA	***Prolifération mésangiale*** *± endocapillaire ± extracapillaire*	***Dépôts d'IgA mésangiaux généralisés et diffus ± de C3*** *± Dépôts endocapillaires*
		Lupus	***Prolifération extracapillaire*** *± endocapillaire ± mésangiale*	***Dépôts d'IgG, IgA ± IgM*** ***Dépôts de C3 et C1q++*** *Mésangiaux ± capillaires ± extra-membraneux selon la classe*
		Glomérulonéphrite des vascularites à ANCA	***Prolifération extracapillaire*** *± endocapillaire ± mésangiale*	*ø*
		Glomérulonéphrite endo-membraneuse/post-infectieuse	***Prolifération endocapillaire*** *± mésangiale ± extracapillaire*	***Dépôts de C3 et IgG mésangiaux et capillaires*** *(en ciel étoilé)* *± IgM, IgA*
		Maladie de Goodpasture	***Prolifération extracapillaire***	***Dépôts d'IgG linéaires le long de la membrane basale glomérulaire***

SYNDROME NÉPHROTIQUE À LÉSIONS GLOMÉRULAIRES MINIMES

= **Néphrose lipoïdique** : principale cause de syndrome néphropathique de l'enfant (90 % des cas < 8 ans), beaucoup plus rare chez l'adulte (10 %), prédominance masculine.
NB : **LGM** et **HSF** font partie d'une entité appelée : les **syndromes néphrotiques idiopathiques.**

DG	C	= Début **brutal**, parfois après un épisode infectieux ou un contact allergénique. **- Syndrome néphrotique**, généralement **pur**, avec protéinurie sélective. **- Douleurs abdominales** fréquentes chez l'enfant. - Complications fréquentes : **thrombose, infection.**		
	Int	→ Éliminer un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes secondaires : - Cause médicamenteuse : **AINS**, **interféron.** - Cause hématologique : **lymphome de Hodgkin**, rarement **lymphome non hodgkinien.**		
	PC	**Ponction-biopsie rénale (PBR)**	Non systématique chez l'enfant si : - Syndrome néphrotique pur. - **Âgé entre 1 et 10 ans.** - **Sensible aux corticoïdes ++.** - Sans antécédents familiaux de néphropathie. - Sans signes extrarénaux. - Complément sérique normal.	
			Résultat	**- Glomérules optiquement normaux**, sans dépôts. **- Rétraction des pieds des podocytes** au ME (non nécessaire au diagnostic). - Lésions glomérulaires minimes (5 % des cas) : **prolifération mésangiale** diffuse.
	DD	**Hyalinose segmentaire et focale idiopathique**	= 2nd syndrome néphrotique idiopathique : plus fréquent chez l'adulte. **- Syndrome néphrotique impur** : hématurie, HTA voire IR progressive. - Histologie : synéchie floculo-nodulaire, zones scléreuses, dépôts hyalins, d'IgM et C3… - Moins bonne réponse à la corticothérapie.	
		→ Possible forme de passage entre **LGM** et **HSF.**		
TTT	TTT symptomatique	= Prise en charge du syndrome néphrotique : . **Régime limité en sel :** 6 g/j. **. Bloqueurs du SRA = IEC/ARA2.** - Objectifs : PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/24 h. - Traitements adjuvants de la corticothérapie (*cf. infra*) : • Régime pauvre en sucre/Protection gastrique. • Supplémentation en K+, en vitamine D et en calcium.		

	Corticothérapie		**- Chez l'enfant** : • 60 mg/m2 (ou 2 mg/kg), max 60 mg pendant 4 semaines. • 60 mg/m2 (1,5 mg/kg), max 40 mg, discontinu 1 jour/2 : ↘ progressive sur 3 à 4 mois. • **Durée totale du traitement** : 4.5 mois. **- Chez l'adulte** : • 1 mg/kg/j, max 80 mg/j, poursuivi 1 mois après rémission (jusqu'à 8 semaines). • Puis ↘ progressive sur 4,5 mois.
		Cortico-sensibilité	= **Réponse à la corticothérapie** sans rechute immédiate : 80 à 90 % des cas. **- Rechute dans 50 %** des cas : reprise de corticothérapie.
		Cortico-dépendance	= **Rechute** à la diminution de la corticothérapie ou dans les mois suivant son arrêt : - **3 mois** chez l'enfant ou **2 mois** chez l'adulte. - Adjonction d'un **immunosuppresseur** ou **immunomodulateur** (cf. infra).
		Cortico-résistance (10 % des cas)	= **Non-réponse au traitement par corticoïdes à dose maximale > 4 semaines** chez l'enfant (après 3 bolus de Solumédrol) ou **> 8 semaines chez l'adulte** : d'emblée ou après une ou plusieurs rechutes, plus fréquente chez l'adulte (20 %). **- Ponction-biopsie rénale** indispensable chez l'enfant. - Adjonction d'un **immunosuppresseur** ou **immunomodulateur.** - Évolution dans **50 %** des cas vers l'IRC terminale en 5 ans.
	Immuno-suppresseur/ modulateur		**- Mycophénolate mofétil** : cytopénie, infections. **- Ciclosporine (efficacité = 50 %)** : néphrotoxique, HTA. **- Rituximab (anti-CD20)** : infections.

CORTICO-SENSIBILITE	**CHEZ L'ENFANT**	**CHEZ L'ADULTE**
CORTICOTHERAPIE INITIALE	60 mg/m² ou 2 mg/k pendant 4 semaines ↘Progressive sur 3 à 4 mois	1 mg/kg jusqu'à 1 mois après rémission ↘Progressive sur 4,5 mois
ÉCHEC A 1 MOIS	Bolus de méthylprednisone x 3 à 48 h d'intervalle	
CORTICO-DEPENDANCE	Rechute à < 20 mg/j de corticoïdes ou < 3 mois après arrêt	Rechute à < 20 mg/j de corticoïdes ou < 2 mois après arrêt
CORTICO-RESISTANCE	Non réponse > 1 mois	Non réponse > 2 mois

GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE

Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) :
- 1re cause de syndrome néphrotique de l'adulte = **40 %** des cas.
- Surtout chez le sujet âgé **> 60 ans**, avec une prédominance masculine.
- Rare chez l'enfant (< 5 % des cas).
- Prédominance masculine.
- Fréquemment associé à l'**haplotype HLA B8DR3.**

DG	C		**- Syndrome néphrotique** (85 % des cas), généralement impur : • **Hématurie macroscopique** (40 % des cas). • **HTA** et **IRC** (30 % des cas). - Complication spécifique : **thrombose des veines rénales** particulièrement fréquente.
	PC	**PBR**	- Absence de prolifération cellulaire, MBG normale ou épaissie et spiculée sur son versant externe. - Immunofluorescence : **dépôts extramembraneux granuleux d'IgG** et souvent de **C3.**
		Bilan étiologique	- **Ac circulant anti-PLA2-R** : systématique. - Recherche de **néoplasie** (surtout > 40 ans) : **NFS, bilan ferrique, bilan hépatique, PSA, RP** voire **TDM thoracique, échographie abdominale, endoscopie digestive, bilan gynécologique.** **- Sérologie VHC, VHB, syphilis.** - Bilan immunologique : **AAN, test de Farr, dosage du complément, Ac anti-TG, anti-microsome.** - Selon le contexte : **électrophorèse de l'Hb, sérologies parasitaires.**
ÉTIOL.	**GEM primitive**		= **85 %** des cas : dépôts immuns dirigés contre un **Ag podocytaire**, le plus souvent le **récepteur de la phospholipase A2 (PLA2-R).** - Recherche d'Ac circulant anti-PLA2-R systématique (dans le sang et le glomérule à la PBR). - Second anticorps découvert : **AC anti-récepteur TSHD7** (*thrombospondin-type A domain).*
	GEM secondaire		= **15 %** des cas, notamment chez le sujet âgé > 60 ans : à rechercher surtout si Ac anti-PLA2R négatif. **- Médicament** : **AINS.** **- Néoplasie +++** (surtout > 50 ans) : **poumon**, **sein**, **colorectal**, **mélanome.** **- Lupus.** - Autre MAI : **Gougerot-Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, Basedow.** **- Infection** (rare) : **hépatite B ± C, syphilis, lèpre, filariose, paludisme à *Plasmodium malariae.***
PRONOSTIC			Pronostic variable, souvent favorable, imprévisible : **- 25 %** des cas : **rémission spontanée.** **- 50 %** des cas : **rémission partielle** (persistance d'une protéinurie). **- 25 %** des cas : **IRC lentement progressive** avec persistance du syndrome néphrotique.

TTT	- Traitement essentiellement **symptomatique** et anti-protéinurique. - Traitement étiologique dans les formes secondaires. - Discuter une **corticothérapie** ou un traitement par **immunosuppresseur** (rituximab) en cas de **forme primitive** évoluant depuis > 6 mois.

GLOMÉRULONÉPHRITE À DÉPÔTS MÉSANGIAUX D'IGA

Maladie de Berger = **glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA primitive** = **néphropathie à IgA** :
- La plus fréquente des glomérulonéphrites dans le monde : **prévalence** = **1,5/1000 habitants** pour les formes symptomatiques.
- **5e cause** de dialyse.
- Touche essentiellement l'adulte jeune avec une prédominance masculine.

DG	C		→ **Tous les syndromes glomérulaires** sont possibles, avec une prédominance de **l'hématurie** : - **Anomalie urinaire isolée** dans 2/3 des cas. - **Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante** (1/3 des cas) : sans caillots ni douleurs, survenant typiquement dans les 48 h d'un épisode infectieux ORL. - **Syndrome de glomérulonéphrite chronique** : protéinurie, HTA, insuffisance rénale chronique. - **Hématurie microscopique** isolée et asymptomatique, généralement de découverte fortuite (médecine du travail). - Plus rarement : - **Syndrome néphrotique impur** avec hématurie et HTA. - **Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.**
	Bio		↗ **des IgA sériques** dans 50 % des cas, la plupart du temps hypoglycosylée. - **Complément sérique** normal.
	PC	**Ponction-biopsie rénale**	- **Dépôts mésangiaux généralisés et diffus d'IgA** et de **C3.** → Parfois glomérules optiquement normaux : diagnostic à l'immunofluorescence. - **Lésions mésangiales** : • **Hypertrophie de la matrice mésangiale**, volontiers segmentaire. • Parfois associée à une **prolifération cellulaire mésangiale** dans les formes plus évoluées. - Lésions d'âge différents (plusieurs poussées). ± **Prolifération endocapillaire** ± **prolifération extracapillaire** dans les formes sévères.
	DD	**Néphropathie à IgA secondaire**	- **Cirrhose** (toute origine). - **Maladie inflammatoire chronique de l'intestin : maladie cœliaque, maladie de Crohn.** - **Spondylarthropathie.** - **Maladie cutanée inflammatoire** : **dermatose bulleuse.**
		Néphropathie à IgA du purpura rhumatoïde	- **Signes extra-rénaux** : myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, douleurs abdominales. - **Atteinte rénale** inconstante, à rechercher systématiquement : hématurie, protéinurie, insuffisance rénale. - Parfois sévère : **glomérulonéphrite rapidement progressive**, avec prolifération endo- et extracapillaire et dépôts d'IgA mésangiaux et endo-membraneux. - Corticothérapie forte dose dans les formes sévères (atteinte rénale sévère, atteinte digestive).
ÉVOLUTION	- Pronostic très variable, généralement de progression **très lente.** - **20 à 30 %** d'IRC **terminale** dans les 20 ans qui suivent le diagnostic.		
	Facteurs de mauvais pronostic		- Sexe masculin. - Stade de l'insuffisance rénale au diagnostic. - Sévérité de l'HTA. - Importance de la protéinurie. - Sévérité de la prolifération glomérulaire (mésangiale, endocapillaire, ou extracapillaire). - Sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle. - Lésions vasculaires.
TTT	→ Aucun traitement codifié. - Dépistage et traitement des **foyers infectieux ORL** et **dentaires.** - **Traitement symptomatique** et **néphroprotecteur.** - **Corticothérapie** discutée, voire **immunosuppresseur** dans les maladies de Berger graves. - Au stade d'IR terminale : **transplantation rénale** proposée → récidive histologique fréquente sur le greffon, généralement non responsable de la perte du greffon.		

GLOMÉRULONÉPHRITE RAPIDEMENT PROGRESSIVE

DG	C	= Forme la plus grave de néphropathie glomérulaire : risque d'IR terminale rapide. - **Insuffisance rénale** rapidement progressive (quelques jours-semaines), évoluant vers l'**oligo-anurie.** - **Hématurie** constante : habituellement macroscopique, souvent inaugurale. - **Protéinurie** variable, parfois peu abondante. - **HTA** constante**,** avec risque d'OAP. → A évoquer devant tout **syndrome néphritique** sans régression clinique > 1 semaine ou avec ↗ de créatininémie.

<table>
<tr><td rowspan="1"></td><td>PC</td><td>Ponction-biopsie rénale URGENTE</td><td colspan="3">= Glomérulonéphrite nécrosante à croissants ou glomérulonéphrite extracapillaire :
- Prolifération extracapillaire : croissants extracapillaires (prolifération de cellules épithéliales dans la chambre urinaire), rupture de la paroi du capillaire glomérulaire, avec afflux de cellules inflammatoires et dépôts de fibrine traduisant la nécrose de la paroi du capillaire glomérulaire.
- Dépôts :
• Linéaires d'IgG intra-membraneux : Ac anti-MBG (type 1).
• Endo-membraneux et granuleux d'IgG et/ou complément : complexes immuns (type 2).
• Sans dépôts d'Ig : pauci-immune (type 3).</td></tr>
<tr><td rowspan="9">GNRP À DÉPÔTS D' AC ANTI-MBG (TYPE 1)</td><td rowspan="9">Maladie de Goodpasture</td><td colspan="4">= Présence d'Ac anti-MBG circulants, dirigé contre un Ag du domaine NC-1 de la chaîne α 3 du collagène type IV (Ag absent dans le syndrome d'Alport) : rare.
- Syndrome pneumo-rénal : . Glomérulonéphrite rapidement progressive.
. Hémorragie intra-alvéolaire.</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="3">- Terrain typique : homme jeune fumeur ou sujet âgé.
- Atteinte pulmonaire (2/3 des cas) souvent révélatrice, précédant les signes rénaux de quelques semaines/mois) : toux, dyspnée, hémoptysie, voire DRA.
- Atteinte rénale : GNRP avec insuffisance rénale souvent oligo-anurique.
→ Aucune atteinte articulaire, cutanée, ganglionnaire et ORL.</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="3">- Présence d'Ac anti-MBG circulants ++ : diagnostic et suivi.
- Syndrome inflammatoire biologique.
- Anémie microcytaire ferriprive évocatrice (par hémorragie et séquestration de fer).
- Complément et bilan immunologique (FR, cryoglobulinémie, ACAN, Farr) normaux.</td></tr>
<tr><td>PC</td><td colspan="3">- Ponction-biopsie rénale en urgence :
• GNRP avec croissants épithéliaux.
• Dépôts linéaires d'IgG ± C3 le long de la MBG.
- Atteinte pulmonaire :
• RP : opacités alvéolaires et/ou interstitielles bilatérales.
• Hémorragie alvéolaire : sidérophages au LBA, score de Golde élevé.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT</td><td colspan="3">Pronostic :
- Pulmonaire : pronostic vital en jeu (20 % de décès), risque de rechutes.
- Rénal : pronostic médiocre.</td></tr>
<tr><td>TTT symptomatique</td><td colspan="2">- Diurétique de l'anse, O_2, transfusion de CGR voire épuration extra-rénale.
- Transplantation rénale : possible > 12 mois après négativité des Ac anti-MBG.
→ Sans récidive sur le greffon.</td></tr>
<tr><td>TTT spécifique</td><td colspan="2">→ Urgence thérapeutique, poursuivi > 6 mois, jusqu'à négativation des Ac.
- Échanges plasmatique massifs.
- Corticothérapie :
. Initiale : 15 mg/kg/j IV pendant 3 jours.
. Puis : 1 mg/kg/j pendant 6-8 semaines.
- Cyclophosphamide.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">DD</td><td>Autre cause de syndrome pneumorénal</td><td colspan="2">- Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener).
- Polyangéite microscopique.
- Rarement : cryoglobulinémie, lupus.</td></tr>
<tr><td>Atteinte rénale et pulmonaire</td><td colspan="2">- IR terminale ou IRA (glomérulaire ou non) avec œdème pulmonaire de surcharge ou pneumopathie infectieuse.
- Endocardite tricuspidienne.
- Thrombose des veines rénales avec embolie pulmonaire.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TYPE 2</td><td colspan="4">= Dépôts glomérulaires granuleux endo-membraneux abondants d'Ig et de complément.
- Bilan : cryoglobulinémie, Ac anti-nucléaire, test de Farr, dosage du complément (↘ sauf si purpura rhumatoïde).</td></tr>
<tr><td>Cause</td><td colspan="3">- Lupus érythémateux disséminé : dépôts d'IgG, IgA, IgM, C3, C1q.
- Cryoglobulinémie mixte : dépôts d'IgG, IgM, C3 ± C1q.
- Purpura rhumatoïde : dépôts d'IgA et C3.
- Glomérulonéphrite infectieuse.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">PAUCI-IMMUNE (TYPE 3)</td><td colspan="4">= Sans dépôts d'Ig dans les glomérules : traduit le plus souvent l'atteinte rénale d'un vascularite associée aux ANCA.
- Rôle pathogène des ANCA : active les PNN → nécrose de la paroi des petits vaisseaux.
2 types selon la fluorescence :
- ANCA cytoplasmique (c-ANCA) : dirigé contre la protéinase 3 (PR3), plutôt associée à la granulomatose avec polyangéite (Wegener).
- ANCA périnucléaire (p-ANCA) : dirigé contre la myélopéroxydase (MPO), associé à la polyangéite microscopique.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">DG</td><td colspan="3">- Signes généraux : fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies, hyperleucocytose, CRP élevée.
- Signes rénaux : GNRP avec insuffisance rénale aiguë en quelques semaines.</td></tr>
<tr><td>Signes de vascularite (aucun ou plusieurs signes peuvent être présents)</td><td colspan="2">- Purpura vasculaire palpable, livedo.
- Hémorragie intra-alvéolaire : toux, dyspnée, hémoptysie, infiltrats pulmonaires.
- Douleurs abdominales avec diarrhées sanglantes.
- Épisclérite.
- Mono- ou multinévrite.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Signes spécifiques</td><td rowspan="2">Granulomatose avec polyangéite de Wegener</td><td>- Signes ORL : rhinite croûteuse, épistaxis, ulcérations nasales et pharyngées, sinusite, otite.</td></tr>
<tr><td>- Nodules pulmonaires.
- Tumeur rétro-orbitaire.</td></tr>
</table>

				- ANCA dans > 90 % des cas, de type c-ANCA, anti-protéinase 3 (PR3), sans valeur prédictif (non liée aux rechutes, négativité non exigée si transplantation).
			Polyangéite microscopique	- Aucun signe clinique spécifique. - **ANCA** dans > 80 % des cas, de type p-ANCA, anti-myélopéroxydase (MPO).
		Ponction- biopsie rénale	**- Glomérulonéphrite** avec **prolifération extracapillaire.** **- Nécrose de la paroi des capillaires glomérulaires.** **- Absence de dépôt** d'Ig en immunofluorescence.	
	TTT	→ Survie rénale à 5 ans de **80 %** en moyenne sous traitement. → Efficace seulement en l'absence de lésions rénales fibreuses étendues.		
		TTT spécifique	**Phase aiguë**	- Monothérapie ou association selon la sévérité : . **Corticothérapie.** . **Cyclophosphamide.** . **Rituximab** (anti-CD20). **- Echange plasmatique** dans les formes rénales sévères.
			Traitement d'entretien	- Immunosuppresseur au moins deux ans **Azathioprine** ou **rituximab.** - Risque de rechute plus élevée dans les vascularites à ANCA anti-PR3.
		Mesures associées	**- Éradication des foyers infectieux ORL et dentaires.** **- Prévention des infections opportunistes** par Bactrim®. - Contrôle de l'HTA et de la protéinurie par **IEC** et **diurétiques.** - Surveillance clinico-biologique : rechute clinique, créatinine, protéinurie, hématurie, NFS (leucopénie sous cyclophosphamide), CRP, quantification des ANCA.	

GLOMÉRULONÉPHRITE POST-INFECTIEUSE

Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique = forme typique, survenant environ 15 jours après un épisode infectieux ORL ou cutané à **streptocoque A** non traité par antibiotique.

DG	C		- **Syndrome néphritique** = début **brutal**, installation en quelques jours : protéinurie glomérulaire, hématurie (parfois macroscopique), HTA, œdèmes, IRA (généralement modérée).
	Bio		**Consommation du complément** : ↘ C3 et C4 fréquente.
	PC	**Ponction-biopsie rénale**	→ Systématique chez l'adulte, indiquée chez l'enfant si syndrome néphritique d'évolution atypique ou baisse du complément persistante > 2 mois. **- Prolifération endocapillaire diffuse** avec afflux de cellules inflammatoires (PNN). - Forme sévère : **prolifération extracapillaire** associée. **- Dépôts de C3 mésangiaux** et dans la **paroi des capillaires glomérulaires** (dépôts en « ciel étoilé »), parfois volumineux dépôts granuleux de C3 en **position extramembraneuse** (« *humps* »).
TTT	- Pronostic excellent : guérison sans séquelle chez 90 % des enfants et 80 % des adultes. **- TTT exclusivement symptomatique** (ø traitement antibiotique) : diurétique, antihypertenseur, régime désodé strict. - Surveillance : régression clinique en 48 h, normalisation du complément en 6 à 8 semaines.		

SYNDROME D'ALPORT

= **Maladie héréditaire** par **anomalie de structure du collagène IV** : prévalence 1/50 000.
- Mutation autosomique dominante du **gène COL4A5** (chromosome **X**) = 80 % : forme sévère chez le garçon (début vers 3-4 ans, IR terminale à 40 ans) et moins sévère chez la fille (début vers 9-10 ans).
- Mutation autosomique récessive du **gène COL4A3** ou **COL4A4** (chromosome **2**) = 15 % : début identique chez la fille ou le garçon, IR terminale rapide (vers 15-20 ans).

DG	C	- Antécédents familiaux. - Néphropathie glomérulaire avec hématurie, évoluant vers **l'IR terminale.** **- Surdité de perception bilatérale** par atteinte cochléaire, généralement modérée. - Atteinte oculaire (1/3) : **lenticône**, **lésion cornéenne**, **cataracte.**
	PC	**- Biopsie cutanée** : absence de coloration de la membrane basale avec Ac anti-chaîne α 5 du collagène. **- PBR** = en cas de doute diagnostique à la biopsie cutanée ou pour évaluation de l'atteinte rénale : glomérules normaux en microscopie optique, altération de la MBG en microscopie électronique, absence de coloration avec Ac anti-chaîne α 5 du collagène. **- Test génétique** en dernière intention.

AMYLOSE

Ensemble de maladies caractérisées par le dépôt (localisé au rein ou diffus) d'une substance amorphe constituée de protéines insolubles avec conformation fibrillaire et s'organisant en feuillets ß-plissés.
- Prennent la coloration au rouge Congo.
- Biréfringents jaune-verre en lumière polarisée.

Plusieurs types d'amyloses :
- **AA** (dérivés de la protéine AA) : compliquant les maladies inflammatoires chroniques (PR, MICI, fièvre méditerranéenne familiale, cancer, infections prolongées, dilatations des bronches).
- **AL** (chaînes légères d'immunoglobulines, principalement lambda) : compliquant les gammapathies monoclonales et myélomes.
- Amyloses héréditaires.

DG	C	**- Syndrome néphrotique intense**, sans hématurie ni HTA, persistant avec l'insuffisance rénale, et gros reins. - Autres localisations cliniques selon les dépôts : atteinte cardiaque (pronostique), hépatomégalie, macroglossie, multinévrite, neuropathie végétative, diarrhée.
	PC	**- Biopsie cutanée** : absence de coloration de la membrane basale avec Ac anti-chaîne α 5 du collagène. **- PBR** = en cas de doute diagnostique à la biopsie cutanée ou pour évaluation de l'atteinte rénale : glomérules normaux en microscopie optique, altération de la MBG en microscopie électronique, absence de coloration avec Ac anti-chaîne α 5 du collagène. **- Test génétique** en dernière intention.
		- Amylose AA : pas de traitement spécifique. Traitement de la cause de l'inflammation (colchicine pour maladie périodique…) - Amylose AL : voir fiche correspondante.

HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE

HSF = lésion **histologique** (et non maladie) : diagnostic à la biopsie rénale.
- Microscopie optique :
  - **Dépôts hyalins** : protéines plasmatiques piégées dans la fibrose.
  - **Lésions de sclérose** (hyalinose = fibrose mésangiale) **segmentaire** et **focale.**
  - **Immunofluorescence** : présence de quelques **dépôts d'IgM** et de **C3** dans les lésions de HSF.

→ Possible au cours de la **plupart des néphropathies** : mécanisme important d'aggravation des lésions rénales.

ISOLEE PRIMITIVE	= **Syndrome néphrotique idiopathique** : sans autre anomalie histologique des glomérules. - 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % de l'adulte (notamment de l'homme jeune). **- Syndrome néphrotique** volontiers impur, avec hématurie et HTA, voire IR progressive. - Maladie plus sévère : . Réponse moins bonne aux corticoïdes. . Risque plus élevé d'évolution vers l'IR terminale en 5 à 20 ans. . Risque élevé de récidive en cas de transplantation (**30-35 %**), avec risque de perte du greffon. → Forme très précoce de l'enfant et/ou corticorésistante : rechercher une **mutation du gène codant pour des protéines du podocyte (néphrine, podocyne).**
ISOLEE SECONDAIRE	→ Moins fréquente que les formes isolées idiopathiques. **- Réduction néphronique** (protéinurie sans syndrome néphrotique) : **agénésie rénale**, **hypoplasie rénale segmentaire**, **reflux vésico-urétéral**, **obésité.** **- Forme héréditaire** par **mutation d'un gène d'une protéine du podocyte.** **- Infection VIH.** **- Toxique : consommation d'héroïne, pamidronate.** **- Drépanocytose.** **- Hypoxie rénale chronique.**

NEPHROPATHIE GLOMERULAIRE

Atteinte	Manifestations	PBR - MO	PBR - IF	Cause	Traitement
Syndrome néphrotique idiopathique	➝ Chez l'enfant ++, plus rare chez l'adulte - Début brutal ± après infection/allergie - **Syndrome néphrotique pur** - **PBR** non systématique chez l'enfant si : 1-10 ans, SN pur, complément normal	- **Glomérules normaux** - **Lésions glomérulaires minimes** (5%) : prolifération mésangiale diffuse - **ME** : rétraction des pieds des podocytes	ø dépôt	**Primitive** : majorité des cas **Secondaire** : - Médicament : AINS, interféron, rifampicine, lithium - Lymphome de Hodgkin, LNH	**Corticothérapie** à forte dose x 4 semaine puis ↘ progressive sur 6 mois - Echec à 4 semaines : **bolus IV** - Echec à 8 semaines **= cortico-résistance** : **PBR**, ajout **IS** - Rechute à < 20 mg/j ou 3 mois après arrêt = **cortico-dépendance** : ajout **IS**
Hyalinose segmentaire et focale	- **Syndrome néphrotique** volontiers **impur**	**Dépôts hyalins** avec lésions de sclérose (hyalinose) segmentaire et focale	Dépôts **d'IgM** et de **C3** dans les lésions de HSF	**- Isolée : possible au cours de la plupart des néphropathies** - **Secondaire** : réduction néphronique (agénésie/ hypoplasie rénale, reflux vésico-urétéral, obésité), héréditaire (mutation gène podocyte), VIH	- Réponse moins bonne aux corticoïdes - Risque plus élevé d'évolution vers l'IR terminale en 5 à 20 ans - Risque de récidive en cas de transplantation élevé (30-35%), avec risque de perte du greffon
Glomérulo-néphrite extra-membraneuse	➝ 1ère cause de syndrome néphrotique chez l'adulte (40%), surtout > 60 ans - **Syndrome néphrotique impur** - Complication spécifique : thrombose des veines rénales	➝ ø prolifération Membrane basale glomérulaire : - Normale : **stade 1** - Epaissie et spiculée sur son versant externe : **stade 2** -Très épaissie, irrégulière: **stade 3** **Lésions surajoutés** (stade 3) : fibrose interstitielle, HSF, épaississement artérielle	**Dépôts extra-membraneux IgG ± C3**	**Primitive** (85%) : **Ac anti-PLA2R** Secondaire : - **Médicament** : AINS, D-pénicillamine, sel d'or… - **Néoplasie** : pulmonaire, sein, colorectal, mélanome… - **Lupus**, **sarcoïdose**, thyroïdite, Sjögren, CBP - Drépanocytose - Infection : VHB, VHC, syphilis, lèpre, filariose, *P. malariae*, hydatidose, bilharziose	➝ ¼ rémission spontanée, ½ rémission partielle, ¼ IRC lentement progressive - **Corticothérapie/immuno-suppresseur** si facteur de mauvais pronostique : âge, sexe masculin, protéinurie persistante > 6 mois, IR initiale ou précoce, HTA, lésion histologique surajoutée
Glomérulo-néphrite à IgA	➝ Adulte jeune, homme ➝ Typiquement dans les 48h d'une **infection ORL** - **Anomalie urinaire** isolée (2/3) : hématurie surtout - **Hématurie macroscopique récidivante** - Rare : **glomérulopathie chronique, SN impur, GNRP** - ↗ **IgA sérique** (50%)	Parfois **normal** Lésions mésangiales : **hypertrophie segmentaire**, ± **prolifération** mésangiale ± Prolifération endo-capillaire ± extra-capillaire - Forme sévère : **glomérulo-sclérose, croissants épithéliaux, synéchies flocculo-capsulaires, fibrose interstitielle, lésions vasculaires**	**Dépôts mésangiaux** généralisés et diffus **d'IgA** (A1 et A2, dimériques et polymériques) **± de C3**	Primitive = **maladie de Berger** Secondaire : - **Cirrhose, éthylisme chronique** - **MICI** - **Spondylarthropathie** - **Dermatose bulleuse, psoriasis** - **Purpura rhumatoïde**	➝ Généralement IRC de progression lente - Dépistage/TTT des foyers infectieux ORL et dentaires - **Corticoïdes/immuno-suppresseur** si croissants épithéliaux

CODEX.:, S-ECN.COM

Atteinte	Manifestations	PBR - MO	PBR - IF	Cause	Traitement
Glomérulo-néphrite rapidement progressive	- **Hématurie** constante - **Protéinurie** - **HTA** constante - **IR rapidement progressive** sur quelques jours/semaines ➝ Urgence diagnostique et thérapeutique	**Prolifération extra-capillaire** : « croissants extra-capillaires » avec afflux de cellules inflammatoires et dépôts de fibrine	**Dépôts linéaires d'IgG intramembraneux** : Ac anti-MBG (type 1)	**Goodpasture** : **Ac anti-MBG** - Homme jeune fumeur, sujet âgé - Prodrome : sd pseudo-grippal - **Signes pulmonaires** en 1er (2/3 des cas) : toux, dyspnée, hémoptysie, voire DRA - **GNRP**	- **Echanges plasmatiques** massifs - **Corticoïdes** : **bolus** puis **corticothérapie** 6-8 semaines - **Cyclophosphamide** ➝ Durée : > 6 mois, jusqu'à négativation des Ac - **Transplantation rénale** si > 12 mois sans récidive avec Ac négatifs
			Dépôts endo-membraneux et granuleux d'IgG ± complément : complexes immuns (type 2)	- **Lupus** - **Cryoglobulinémie** - **Purpura rhumatoïde** - **Glomérulonéphrite infectieuse**	
			ø Dépôts d'Ig : pauci-immune (type 3)	**Vascularite à ANCA :** - **Granulomatose avec polyangéite de Wegener :** signes ORL ou pulmonaires, cANCA - **Polyangéite microscopique** : pANCA	- **Attaque** (selon gravité) : corticoïdes, cyclophosphamides, rituximab, échanges plasmatiques - **Entretien** : azathioprine ou Cellcept pendant > 2 ans
Glomérulo-néphrite post-infectieuse	> 15 jours après infection - **Syndrome néphritique** : protéinurie, hématurie constante, HTA, IR modérée - ↘ **Complément** ➝ **PBR** non systématique chez l'enfant si forme typique et complément normal à 2 mois	- **Prolifération endocapillaire** diffuse avec afflux de cellules inflammatoires (PNN) - Forme sévère : **prolifération extracapillaire** associée	- **Dépôts de C3 mésangiaux** et **dans la paroi des capillaires** glomérulaires (dépôts en « ciel étoilé »), parfois volumineux **dépôts granuleux de C3 en position extramembraneuse** (« humps »)	Diagnostic différentiel : **glomérulopathie membrano-proliférative** - Primitive - Secondaire : infection, lupus	➝ Pronostic excellent : 90% guérison sans séquelle - Traitement symptomatique - ø Indication d'antibiotique
Amylose	- **SN pur, intense** - Gros reins - Atteintes : cardiaque, hépatomégalie, macroglossie, multinévrite, neuropathie végétative, diarrhée	Dépôt diffus de substance amorphe de protéines insolubles, conformation fibrillaire - **Coloration au rouge Congo** - **Biréfringents en lumière polarisée** - **Test au KMNO4** : disparition du dichroïsme si amylose AA		**Amylose AL** (chaînes légères d'Ig) : MGUS, myélome **Amylose AA** (protéine SAA) : inflammation chronique **Amylose héréditaire**	ø Traitement spécifique

CODEX.:, S-ECN.COM